

Жидкофазное каталитическое окисление *n*-(4-*R*-циклогексаноил)толуолов кислородом до *n*-(4-*R*-циклогексаноил)бензойных кислот и синтез их производных

Фролова Е.Е., Обухова Т.А., Красников С.В., Бетнев А.Ф., Храмухина Д.А.

Ярославский государственный технический университет, Московский проспект 88, г. Ярославль. Тел: (4852) 44-05-29; E-mail: frolovaee@ystu.ru

Исследована реакция жидкофазного каталитического окисления *n*-(4-*R*-циклогексаноил)толуолов до *n*-(4-*R*-циклогексаноил)бензойных кислот. Получена формально-кинетическая схема процесса. Показана возможность возвращения непрореагировавшего субстрата в рецикл, а также разделения продуктов реакции. Исследованы пути получения различных производных на основе продуктов окисления.

Ацилзамещенные ароматические карбоновые кислоты могут являться перспективными полупродуктами органического синтеза¹⁻³ при получении потенциально биологически активных соединений. К реакциям, с помощью которых возможно получение указанных соединений, относится жидкофазное окисление метильной группы соответствующих ацилзамещенных толуолов кислородом в присутствии ионов металлов переменной валентности. В литературе есть данные по окислению *p*-метилацетофенона до *p*-ацетилбензойной кислоты в присутствии кобальт-бромидного катализатора⁴. Данные об окислении других *p*-ацилзамещенных толуолов в указанной системе практически отсутствуют.

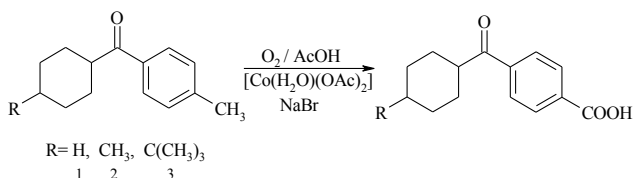


Схема 1

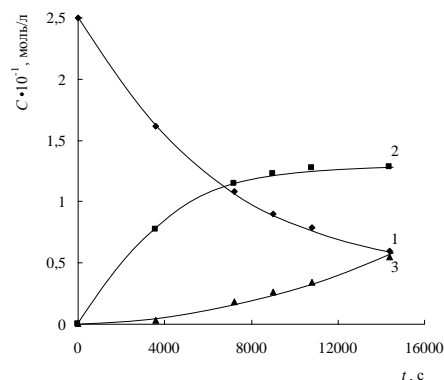
Исследовано жидкофазное окисление⁴ циклогексил-4-толилметанона (1), 4-метилциклогексил-4-толилметанона (2) и 4-трет-бутилциклогексил-4-толилметанона (3) в уксусной кислоте, в присутствии кобальт-бромидного катализатора. Получены 4-(циклогексилкарбонил)бензойная кислота (4а), 4-[(4-метилциклогексил)карбонил]бензойная кислота (4б) и 4-[(4-трет-бутилциклогексил)карбонил]бензойная кислота (5). Характеристики полученных соединений представлены в экспериментальной части.

Окисление осуществляли в уксусной кислоте при 95 °С^{4,5}, в присутствии трех различных каталитических систем. В качестве модели для изучения окисления кетонов был выбран циклогексил(4-толил)метанон (1, ЦГТМ) (схема 1).

Состав продуктов окисления изучался с использованием газо-жидкостной хроматографии и ¹H-ЯМР спектроскопии. При окислении в присутствии кобальт-бромидного катализатора было

обнаружено, что основным продуктом реакции является 4-(циклогексилкарбонил)бензойная кислота (4а, ЦГКБК). Помимо целевого продукта образуется небольшое количество терефталевой кислоты (ТФК), которая выпадает в осадок в ходе реакции. Типичные кинетические кривые расхода субстрата и накопления продуктов реакции представлены на схеме 2.

ТФК отделялась по окончании процесса от



1 – циклогексил(4-толил)метанон (1а), 2 – 4-(циклогексил-карбонил)бензойная кислота (2а), 3 – терефталевая кислота
[ЦГТМ]₀=0,25 моль/л, [Co⁺²]₀=3,5·10⁻² моль/л, [Br⁻¹]₀=3,5·10⁻² моль/л, 95 °С

Схема 2. Расход субстрата и накопление продуктов окисления циклогексил(4-толил)метанона

реакционной смеси фильтрованием. При этом ЦГКБК оставалась в растворе, и ее выделение проводилось разбавлением фильтрата водой в два раза и последующим фильтрованием выпавшего осадка. Очистка ЦГКБК от непрореагировавшего исходного соединения проводилась переосаждением через натриевые соли с последующим кипячением в соляной кислоте. Таким образом, можно сделать вывод, что при окислении ЦГТМ продукты и субстрат могут быть достаточно легко отделены друг от друга, а субстрат может быть использован для последующего окисления.

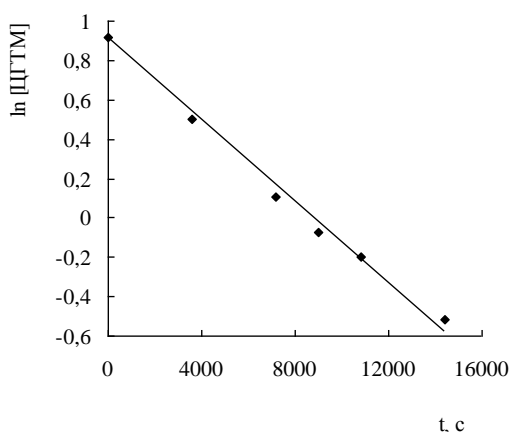
Из данных схемы 2 видно, что с увеличением времени селективность реакции по ЦГКБК падает. Это позволяет предположить, что ЦГКБК может окисляться до терефталевой кислоты, т.е. в данной реакции имеет место последовательная схема превращений:

Линеаризация зависимости концентрации субстрата от времени в координатах $\ln[\text{ЦГТМ}]$ от t



(схема 3) свидетельствует о первом порядке реакции по субстрату.

Тогда систему дифференциальных уравнений, математически описывающую реакцию окисления



$$[\text{ЦГТМ}]_0 = 0,25 \text{ моль/л}, [\text{Co}^{+2}]_0 = 3,5 \cdot 10^{-2} \text{ моль/л}, [\text{Br}^-]_0 = 3,5 \cdot 10^{-2} \text{ моль/л}, 95^\circ\text{C}$$

Схема 3.

ЦГТМ, можно представить следующим образом:

При решении данной системы с оптимизацией параметров k_1 и k_2 с использованием метода

$$\frac{d[\text{ЦГТМ}]}{dt} = -k_1[\text{ЦГТМ}]$$

$$\frac{d[\text{ЦГКБК}]}{dt} = k_1[\text{ЦГТМ}] - k_2[\text{ЦГКБК}]$$

$$\frac{d[\text{ТФК}]}{dt} = k_2[\text{ЦГКБК}]$$

наименьших квадратов были получены следующие значения констант скоростей: $k_1 = (1,7 \pm 0,1) \cdot 10^{-4} \text{ с}^{-1}$, $k_2 = (6,3 \pm 0,9) \cdot 10^{-5} \text{ с}^{-1}$. Таким образом, первая стадия (k_1) окисления в присутствии кобальт-бромидного катализатора протекает в 2,7 раза быстрее по сравнению со второй стадией (k_2).

При окислении кетона 1 в присутствии кобальтового катализатора с инициатором ацетальдегидом, реакция идет значительно медленнее. Так, степень превращения 40 % в кобальт-бромидной системе достигается через 1 ч, а в системе кобальт-ацетальдегид через 5 часов.

При использовании кобальт-марганец-бромидного катализатора, было установлено, что преимущественным продуктом реакции является терефталевая кислота.

Можно сделать вывод, что в присутствии кобальт-бромидного катализатора процесс является более эффективным в направлении получения 4-(циклогексилкарбонил)бензойной кислоты (4а). Процесс следует проводить при невысокой конверсии (до 50 %) с возможностью рецикла.

Кроме модельного соединения окислению подвергались и другие углеводороды: 4-метилциклогексил-4-толилметанон (2) и 4-трет-бутилциклогексил-4-толилметанон (3) (схема 1).

Особенно интересным с нашей точки зрения представлялось окисление 4-метилциклогексил-4-толилметанона (2). Окислению подвергается исключительно метильная группа у бензольного кольца, а метильная группа у циклогексанового кольца не окисляется. Выделение кислоты 4б проводилось разбавлением оксида в два раза водой и последующим фильтрованием выпавшего осадка. Очистка продукта от непрореагировавшего исходного соединения проводилась переосаждением через натриевые соли с последующим кипячением в соляной кислоте. При степени превращения 70% выход кислоты 4б на прореагировавший субстрат составляет 81,0 %.

При окислении 4-трет-бутилциклогексил-4-толилметанона (3) при степени превращения 70% выход кислоты на прореагировавший субстрат составил 76,0 %. В связи с близкой растворимостью кислоты 5 и субстрата не удалось выделить чистого продукта реакции. При степени превращения 50 % был получен продукт 5 без примеси терефталевой кислоты.

На основе ацилзамещенных ароматических карбоновых кислот получены различные производные представляющие интерес как потенциально биологически активные вещества. С этой целью были осуществлены синтезы, представленные на схеме 4.

Проведена функционализация по карбоксильной группе с получением амидов (10-13). Использован

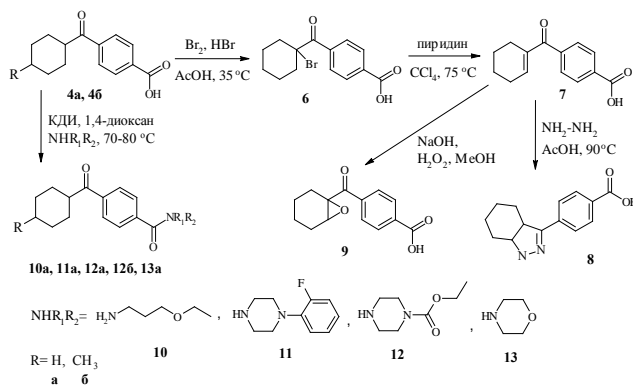


Схема 4

метод с применением в качестве промежуточного реагента N,N-карбонилдиимдазола. В ходе реакции происходит генерирование промежуточного

ацилирующего агента – имидазолида кислоты, получаемый *in situ* путем взаимодействия кислоты (4а) с N,N-карбонилдиимидазолом в 1,4-диоксане, который далее реагировал с первичными и вторичными аминами. Выход полученных продуктов составил около 50%.

Осуществлены превращения и по циклогексилкарбонильному фрагменту. Бромированием в α -положение по отношению к карбонильной группе 4-(циклогексилкарбонил)бензойной кислоты (4а) была получена 4-[(1-бромциклогексил)карбонил]бензойная кислота (6). Реакция проводилась в растворе уксусной кислоты при комнатной температуре, в течение 5-8 часов. Продукт бромирования использовался в реакции элиминирования, которая проводилась в четыреххлористом углероде в присутствии пиридина с получением 4-(циклогексенилкарбонил)бензойной кислоты (7).

Взаимодействием 4-(циклогексенилкарбонил)бензойной кислоты (7) с гидразингидратом в уксусной кислоте получена 4-(3а, 4, 5, 6, 7, 7а-гексагидро-1Н-индазол-3-ил)бензойная кислота (8). Эпоксидированием соединения (7) получен 4-(7-оксобицикло[4.1.0]гепт-1-илкарбонил)бензойная кислота (9).

Экспериментальная часть

Структура всех синтезированных продуктов была подтверждена с помощью метода ^1H -ЯМР спектроскопии (прибор Bruker MSL-300 с рабочей частотой 300 МГц, растворитель $\text{DMSO}-d_6$, стандарт TMS) и ИК-спектроскопии (прибор «Spectrum RX1»).

4-(циклогексилкарбонил)бензойная кислота (4а). Т. пл. 181-183 °С. Выход 79 %. ^1H -ЯМР, δ , м.д.: 13,12 (с, 1Н), 8,10...7,95 (м, 4Н), 3,38 (т, 1Н, $J=9,0$ Гц), 1,82...1,65 (м, 5Н), 1,50...1,15 (м, 5Н).

4-[(4-метилциклогексил)карбонил]бензойная кислота (4б). Т. пл. 195-197 °С. Выход 87 %. ^1H -ЯМР, δ , м.д.: 13,12 (с, 1Н), 8,08...7,90 (м, 4Н), 3,35 (т, 1Н, $J=9,0$ Гц), 1,80...1,67 (м, 5Н), 1,60...1,25 (м, 4Н), 0,90 (с, 3Н).

4-[(4-трет-бутилциклогексил)карбонил]бензойная кислота (5). Т. пл. 251-253 °С. Выход 85 %. ^1H -ЯМР, δ , м.д.: 13,12 (с, 1Н), 8,10...7,95 (м, 4Н), 3,38 (т, 1Н, $J=9,0$ Гц), 1,86...1,70 (м, 5Н), 1,51...1,14 (м, 4Н), 0,82 (с, 9Н).

4-(циклогексенилкарбонил)бензойная кислота (7). В круглодонную колбу с обратным холодильником загружали 0,4 г (0,0013 моль) 4-(1-бромциклогексилкарбонил)бензойной кислоты, заливали $2,9 \text{ см}^3 \text{ CCl}_4$ и $1,56 \text{ см}^3$ (0,0193 моль) пиридина и кипятили в течение 2,5 часов. По ходу реакции образовались масляные пятна. Затем выливали в стакан с ледяной водой. Масляные капли растворились, и образовалось два слоя. На делительной воронке отделяли органический слой от

водного слоя. Органический слой упаривали на плитке до сухого остатка, который потом обработали кислой водой и отфильтровали. Получено 0,266 г (90,0 %) 4-(1-циклогексенилкарбонил)бензойной кислоты. Т. пл. 169-172 °С. ИК, ν , см^{-1} : 2668 (ν , О-Н), 1683 (ν , C=O), 1641 (ν , C=C), 1276 (δ , C-O), 953 (δ , О-Н).

4-(циклогексилкарбонил)-N-(2-этоксизтил)бензамид (10а). Т. пл. 92-94 °С. Выход 45 %. ^1H -ЯМР, δ , м.д.: 8,53 (т, 1Н, $J=4$ Гц), 8,01...7,90 (м, 4Н), 3,48...3,28 (м, 7Н), 1,87...1,64 (м, 6Н), 1,52...1,18 (м, 4Н), 1,14 (т, 3Н, $J=8$ Гц).

Циклогексил-4-[4-(2-фторфенил)пиперазин-карбонил]фенилкетон (11а). Т. пл. 93-95 °С. Выход 35 %. ^1H -ЯМР, δ , м.д.: 8,04...7,92 (м, 4Н), 6,95 (м, 4Н), 3,95 (м, 1Н), 3,85 (м, 1Н), 3,80 (м, 2Н), 3,35 (м, 1Н), 3,10 (м, 4Н), 1,85...1,64 (м, 6Н), 1,53...1,19 (м, 4Н).

Этил 4-[4-(циклогексилкарбонил)бензоил]пиперазин-1-карбоксилат (12а). Т. пл. 86-93 °С. Выход 73 %. ^1H -ЯМР, δ , м.д.: 8,10...7,95 (м, 4Н), 4,00 (кв, 2Н, $J=7$ Гц), 3,95 (м, 1Н), 3,88 (м, 1Н), 3,80 (м, 2Н), 3,38 (т, 1Н, $J=9$ Гц), 3,20 (м, 1Н), 3,10 (м, 4Н), 1,82...1,65 (м, 5Н), 1,50...1,27 (м, 5Н), 1,25 (т, 3Н, $J=7$ Гц).

Циклогексил[4-(морфолин-4-илкарбонил)фенил]метанон (13а). Т. пл. 107-109 °С. Выход 37 %. ^1H -ЯМР, δ , м.д.: 8,13...7,76 (м, 4Н), 4,04 (м, 4Н), 3,38 (м, 4Н), 3,35 (т, 1Н, $J=12,2$ Гц), 2,02...1,57 (м, 5Н), 1,94...1,49 (м, 5Н).

Этил 4-[4-(4-метилциклогексилкарбонил)бензоил]пиперазин-1-карбоксилат (12б). Т. пл. 92-94 °С. Выход 75 %. ^1H -ЯМР, δ , м.д.: 8,04...7,75 (м, 4Н), 4,36 (м, 4Н), 4,20 (кв, 2Н, $J=7$ Гц), 3,76 (м, 4Н), 3,36 (т, 1Н, $J=12,2$ Гц), 1,96...1,89 (м, 4Н), 1,88...1,61 (м, 5Н), 1,14 (т, 3Н, $J=7$ Гц), 0,82 (м, 3Н).

4-(3а, 4, 5, 6, 7, 7а-гексагидро-1Н-индазол-3-ил)бензойная кислота (8). Т. пл. 105-107 °С. Выход 55 %. ^1H -ЯМР, δ , м.д.: 7,99...7,82 (м, 4Н), 7,95 (с, 2Н), 3,67 (м, 1Н), 3,26 (м, 1Н), 1,89...1,60 (м, 4Н), 1,36...1,21 (м, 4Н).

4-(7-оксобицикло[4.1.0]гепт-1-илкарбонил)бензойная кислота (9). Выход 60 %. ^1H -ЯМР, δ , м.д.: 10,78 (с, 1Н), 7,76...7,68 (м, 4Н), 3,76 (т, 1Н, $J=7$ Гц), 2,24...1,91 (м, 4Н), 1,77...1,61 (м, 4Н).

Библиографический список

- 1 Killackey J. J., Killackey B. A., Philp R. B. // Prostaglandins, Leukotrienes and Medicine. 1982. Vol. 9. 1. P. 9-23.
- 2 Killackey J. J., Killackey B. A., Philp R. B. // Int. J. of Immunopharmacology. 1985. Vol. 7. 5. P. 671-676.
- 3 Favier L. S., Tonn C.E., Guerreiro E., Rotelli A. and Pelzer L. // Planta Med. 1998. Vol. 64. 7. P. 657-659.
- 4 Обухова Т. А., Ясинский О. А., Базурин А. А., Бетнев А. Ф. // Изв. вузов. Химия и хим. технология. 2002. Т.45. вып.7. С. 22-24;